



Neues zu hirneigenen Tumoren

Wirsching, Hans-Georg ; Weller, Michael

Abstract: Hirneigene Tumoren sind eine heterogene Gruppe klinisch, histologisch und molekular sehr unterschiedlicher Entitäten. Mit der 2016 überarbeiteten Klassifikation der hirneigenen Tumoren wurden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erstmals molekulare Marker zur Diagnosestellung einzelner Tumoren definiert, die teilweise der histologischen Beurteilung übergeordnet wurden. So ist beispielsweise das Oligodendrogliom durch den gleichzeitigen Verlust der Chromosomenarme 1 p und 19 q definiert, ungeachtet des histopathologischen Befundes. Astrozytome werden seit 2016 unterteilt in solche mit mutierter Isozitatdehydrogenase (IDH) und besserer Prognose sowie solche mit Wildtyp-IDH-Status, die mit der grossen Mehrzahl der Glioblastome auch die häufigste und prognostisch ungünstigste Entität umfassen. Hier werden neben einem kurzen Überblick über die häufigsten Entitäten hirneigener Tumoren die wichtigsten Neuerungen und therapeutischen Implikationen der WHO-Klassifikation von 2016 zusammengefasst. Zudem wird ein Ausblick auf neue Therapieansätze gegeben. = Primary brain tumors comprise a heterogeneous group of clinically, histologically and molecularly distinct entities. The World Health Organisation (WHO) revised the classification of tumors of the central nervous system in 2016 and defined molecular markers for the diagnosis of some entities. For example, co-deletion of chromosome arms 1 p and 19 q now defines oligodendrogliomas, irrespective of their histopathological appearance. Astrocytomas are segregated into such with mutated isocitrate dehydrogenase (IDH) and better prognosis, and such with IDH wildtype, which also comprise the vast majority of glioblastomas, the most common and prognostically least favorable malignant primary brain tumors in adults. Here, we provide an overview of the most common primary brain tumor entities and implications of the 2016 classification for the clinical management. Moreover, we provide an outlook on novel therapeutic approaches.

DOI: <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a001021>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-178654>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Wirsching, Hans-Georg; Weller, Michael (2018). Neues zu hirneigenen Tumoren. *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique*, 75(7):438-443.

DOI: <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a001021>

Neues zu hirneigenen Tumoren

Hans-Georg Wirsching, Michael Weller

Zusammenfassung

Hirneigene Tumoren sind eine heterogene Gruppe klinisch, histologisch und molekular sehr unterschiedlicher Entitäten. Mit der 2016 überarbeiteten Klassifikation der hirneigenen Tumoren wurden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erstmals molekulare Marker zur Diagnosestellung einzelner Tumoren definiert, die teilweise der histologischen Beurteilung übergeordnet wurden. So ist beispielsweise das Oligodendrogliom durch den gleichzeitigen Verlust der Chromosomenarme 1p und 19q definiert, ungeachtet des histopathologischen Befundes. Astrozytome werden seit 2016 unterteilt in solche mit mutierter Isozitatdehydrogenase (IDH) und besserer Prognose sowie solche mit Wildtyp-IDH-Status, die mit der großen Mehrzahl der Glioblastome auch die häufigste und prognostisch ungünstigste Entität umfassen. Hier werden neben einem kurzen Überblick über die häufigsten Entitäten hirneigener Tumoren die wichtigsten Neuerungen und therapeutischen Implikationen der WHO-Klassifikation von 2016 zusammengefasst. Zudem wird ein Ausblick auf neue Therapieansätze gegeben.

Abstract

Primary brain tumors comprise a heterogeneous group of clinically, histologically and molecularly distinct entities. The World Health Organisation (WHO) revised the classification of tumors of the central nervous system in 2016 and defined molecular markers for the diagnosis of some entities. For example, co-deletion of chromosome arms 1p and 19q now defines oligodendrogliomas, irrespective of their histopathological appearance. Astrocytomas are segregated into such with mutated isocitrate dehydrogenase (IDH) and better prognosis, and such with IDH wildtype, which also comprise the vast majority of glioblastomas, the most common and prognostically least favorable malignant primary brain tumors in adults. Here, we provide an overview of the most common primary brain tumor entities and implications of the 2016 classification for the clinical management. Moreover, we provide an outlook on novel therapeutic approaches.

Einleitung

Das Spektrum hirneigener Tumoren umfasst eine heterogene Gruppe unterschiedlicher Entitäten, die grob in umschrieben wachsende Tumoren mit günstiger Prognose und diffus wachsende Tumoren mit ungünstiger Prognose unterteilt werden können. Im Erwachsenenalter sind die meisten hirneigenen Tumoren diffus wachsende Gliome (1). Etwa die Hälfte von diesen sind Glioblastome, die mit einem medianen Gesamtüberleben von etwa 1 Jahr zugleich die prognostisch ungünstigsten primären Hirntumoren sind. Mit einer Inzidenz von 3.5/100.000/Jahr sind Glioblastome insgesamt seltene Erkrankungen, jedoch steigt die Inzidenz auf >14/100.000/Jahr bei über 65-jährigen Menschen an (1). Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden auch die von den Hirnhäuten ausgehenden, umschrieben wachsenden Meningeome zu den primären Hirntumoren gerechnet (2). Diese treten im Erwachsenenalter mehr als doppelt so häufig auf wie Glioblastome und können oft durch eine alleinige neurochirurgische Resektion geheilt werden. Im Kindesalter und Jugendalter treten ebenfalls einige prognostisch günstige umschrieben wachsende Tumoren auf. Diese umfassen vorrangig seltene Gliomentitäten wie das pilozytische Astrozytom und Ependymome. Ferner treten im Kindesalter aber auch schnell wachsende Tumoren wie Medulloblastome auf. Exogene Risikofaktoren für hirneigene Tumoren sind kaum bekannt, von einer gesicherten Assoziation des Meningeom- und in geringerem Ausmaß auch des Gliomrisikos mit ionisierender Strahlung abgesehen. Die überwiegende Mehrheit der hirneigenen Tumoren treten sporadisch mit nur geringfügiger familiärer Häufung auf. Glioblastome sind sehr selten mit familiären Tumorsyndromen wie dem Li-Fraumeni-Syndrom vergesellschaftet, und aggressivere Verlaufsformen von Meningeomen treten zum Teil im Kontext der Neurofibromatose auf (3).

Klinisch präsentieren sich primäre Hirntumoren häufig mit über Wochen bis Monate progredienten neurologischen Ausfallerscheinungen, epileptischen Anfällen oder Kopfschmerzen. Letztere sind meist durch Hirnödeme bedingt und können dann morgendlich betont und dumpf drückend sein, gelegentlich begleitet von morgendlichem Nüchternerbrechen und psychomotorischer Verlangsamung. Der klinische Verdacht auf einen hirneigenen Tumor wird im Rahmen der neurologischen Aufarbeitung durch die Magnetresonanztomographie erhärtet. Hier stellt sich zum Beispiel das Glioblastom als girlandenförmig Kontrastmittel aufnehmende Raumforderung mit oft ausgeprägtem perifokalen Ödem dar ([Abbildung 1](#)).

Meningeome nehmen hingegen homogen Kontrastmittel auf, können verkalkt sein oder den Knochen infiltrieren und liegen breitbasig der dura mater auf ([Abbildung 2](#)).

Die definitive Diagnosestellung erfordert eine histo- und molekularpathologische Aufarbeitung von Tumorgewebe. Biopsien werden hierfür nur durchgeführt, wenn aufgrund der Tumorlokalisation durch eine erweiterte Resektion mit relevanten funktionellen Defiziten zu rechnen ist. Wann immer möglich wird eine vollständige Resektion des im MRI sichtbaren Tumorgewebes angestrebt, was neben der diagnostischen Gewebegewinnung zugleich der erste Schritt der Therapie hirneigener Tumoren ist (4, 5).

Neues zur Klassifikation hirneigener Tumoren

Die Nomenklatur von Gliomen basiert auf histopathologischen Ähnlichkeiten mit Entwicklungsstufen neuroglialer Vorläuferzellen und wurde 1926 durch die Neurochirurgen Percival Bailey und Harvey Cushing eingeführt (6). Die von der WHO zuletzt 2016 überarbeitete Klassifikation der Tumoren des Zentralnervensystems verwendet diese Nomenklatur weiterhin. So werden die diffus infiltrierenden Gliome weiterhin in Astrozytome, zu denen auch das Glioblastom zählt, und in die weniger häufigen Oligodendrogliome unterteilt (2). Selten können ferner die meist gutartigen Ependymome und pleomorphen Xanthoastrozytome diffus infiltrierend wachsen. Ungeachtet dieser historisch bedingten Nomenklatur hat die WHO-Klassifikation von 2016 grundlegende Neuerungen implementiert. So wurden erstmals molekulare Marker definiert, die in der diagnostischen Kaskade zum Teil den histopathologischen Befunden übergeordnet sind. Etwa kann ein Oligodendrogliom ungeachtet des histopathologischen Befundes nur diagnostiziert werden, wenn molekulargenetisch ein Verlust der Chromosomenarme 1p und 19q sowie eine funktionsändernde Mutation eines der Gene für die Isozitatdehydrogenase (IDH) vorliegt (2). Astrozytome werden molekular unterteilt in solche mit Wildtyp- und solche mit mutiertem IDH-Status. Beide Gruppen unterscheiden sich biologisch und klinisch grundlegend. Astrozytome mit Wildtyp-IDH-Status sind durch einen Zugewinn von Chromosom 7 und den Verlust einer Kopie von Chromosom 10 charakterisiert. Diese Gruppe umfasst auch das Gros der Glioblastome, tritt gehäuft in höherem Alter auf und ist prognostisch ungünstig (7). Astrozytome mit mutiertem IDH weisen häufig zusätzliche Mutationen in den Genen *ATRX* und *TP53* auf, sowie einen Hypermethylierungs-genotyp, der auch G-CIMP (Gliom-CpG-Insel Methylierungsphenotyp) genannt wird (8). Diese Gruppe umfasst auch die 5-10% der Glioblastome mit mutiertem IDH, deren medianes Gesamtüberleben mit 2-3 Jahren

deutlich günstiger ist als das von Glioblastomen mit Wildtyp-IDH-Status (12 Monate) (9), jedoch deutlich ungünstiger als das von Oligodendrogliomen (>10 Jahre) (7). In einigen Zentren werden genomweite Methylierungsprofilanalysen als Teil der klinischen Routine zur Unterstützung der Klassifikation hirneigener Tumoren bestimmt (10). Die diagnostische Unsicherheit einer rein histologischen Diagnose diffuser Gliome liegt bei bis zu 20% und kann durch die genannten molekularen Ergänzungstests reduziert werden. So wurde die histopathologische Diagnose des Oligoastrozytoms obsolet, da mit Einführung der Testung auf das Vorliegen einer 1p/19q Kodeletion IDH-mutierte Gliome eindeutig als Oligodendrogliome oder Astrozytome klassifiziert werden können (11). Zudem wurden durch Methyloanalysen neue Entitäten wie das prognostisch ungünstige diffuse Mittelliniengliom mit Histon H3-K27M Mutation definiert (10). Für einige Tumoren konnten auch molekulare Subgruppen definiert werden, z.B. insgesamt mindestens 8 histologisch ähnliche Glioblastom-Methylierungssubtypen, deren klinische Bedeutung derzeit jedoch noch begrenzt ist (8).

Die WHO-Gradierung von I bis IV basiert hingegen vorrangig auf histologischen Merkmalen. Dem 1p/19q-kodeletierten Oligodendrogliom sind die WHO-Grade II und III vorbehalten und das diffuse Mittelliniengliom mit H3-K27M-Mutation wird als neue Entität aufgrund seiner ungünstigen Prognose generell dem WHO-Grad IV zugeordnet. Der WHO-Grad III ist Tumoren mit Zeichen der Anaplasie vorbehalten. Die prognostische Bedeutung des WHO-Grades besteht jedoch nur innerhalb der molekular definierten Entitäten. So ist zum Beispiel die Gesamtüberlebensprognose eines Patienten mit Astrozytom WHO-Grad II mit IDH-Wildtyp nicht günstiger als die eines Patienten mit IDH-mutiertem Glioblastom.

Für Meningeome konnten ebenfalls mindestens 6 Methylierungssubtypen definiert werden, die prognostisch akkurater sind als die rein auf Histopathologie beruhende WHO-Klassifikation der Meningeome. Zusammengefasst kann für die nahe Zukunft eine zunehmende Verfeinerung und Verbreitung molekular integrierter Hirntumordiagnosen erwartet werden.

Neues zur Therapie hirneigener Tumoren

Die vollständige Resektion umschriebener wachsender hirneigener Tumoren ist oft kurativ. Die im Vergleich zu diffus wachsenden hirneigenen Tumoren geringere molekulare Komplexität ermöglicht in den seltenen Fällen aggressiver Verläufe zudem den Einsatz molekular zielgerichteter Therapien. Beispiele umfassen die

Hemmung des mTOR-Signalweges mit Everolimus bei subependymalen Riesenzellastrozytomen (12), Hemmung des überaktiven mutierten BRAF^{V600E} mit Vemurafenib bei pleomorphen Xanthoastrozytomen (13), oder die Hemmung eines überaktiven mutierten AKT1 bei einer Patientin mit pulmonal metastasiertem Meningeom (14).

Diffus wachsende Gliome sind molekular zielgerichteten Therapien hingegen kaum zugänglich. Diese werden im Anschluss an die möglichst vollständige Resektion primär mit intensitätsmodulierter Strahlentherapie behandelt, je nach Entität und molekularer Konstellation häufig in Kombination mit Chemotherapie (5) (Abbildung 3). Protonenbestrahlung oder stereotaktische Ansätze sind seltenen Fällen vorbehalten, in denen eine Schonung des umliegenden Gewebes indiziert ist, z.B. in Nachbarschaft des N. opticus oder der für die Gedächtnisbildung essentiellen Hippocampi.

Patienten mit Glioblastom werden post-operativ mit einer Kombination aus Strahlentherapie und Temozolomid behandelt (5). Sollte dieser kombinierte Therapieansatz zu belastend erscheinen kann bei älteren Patienten in Abhängigkeit vom *MGMT*-Promotor-Methylierungsstatus alternativ eine Monotherapie mit alleinigem Temozolomid (*MGMT* methyliert) oder alleiniger Strahlentherapie (*MGMT* unmethyliert) erwogen werden (5). CCNU verstärkt wahrscheinlich die Effektivität der Chemostrahlentherapie mit Temozolomid in Glioblastompatienten mit methyliertem *MGMT*-Promoter (15). Die Kombination der Standard Radiochemotherapie mit Tumortheraiefeldern (TTFields), einer nicht-invasiven Therapie, bei der Elektroden auf der Kopfhaut elektrische Wechselfelder im Tumor erzeugen sollen, verlängerte das Gesamtüberleben von Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom (16). Der Stellenwert von TTFields als mögliche Standardtherapie ist jedoch nicht abschließend geklärt.

Für Patienten mit zumeist IDH-mutierten anaplastischen Astrozytomen (WHO-Grad III) definierte die CATNON-Studie die alleinige Strahlentherapie gefolgt von bis zu 12 Zyklen Temozolomid an 5 von 28 Tagen als Standardtherapie (17).

IDH-mutierte diffuse Astrozytome (WHO-Grad II) und die *per definitionem* IDH-mutierten und 1p/19q-kodeletierten Oligodendrogliome (WHO Grad II) können post-operativ zunächst verlaufsbeobachtet werden, sofern Patienten ≤ 40 Jahre alt sind, der Tumor bildgebend vollständig reseziert wurde und sie keine Beschwerden oder ausschliesslich nicht therapierefraktäre epileptische Anfälle erleiden (5). Diffuse Astrozytome mit Wildtyp-IDH (WHO-Grad II) ähneln molekular Glioblastomen mit Wildtyp-IDH-Status (WHO-Grad IV) und verlaufen nicht selten aggressiv, weshalb die Praxis des beobachtenden Abwartens bei diesen Patienten umstritten ist. Wenn

eine post-operative Therapie indiziert ist, profitieren Patienten mit diffusen Astrozytomen und Oligodendrogliomen von einer Strahlentherapie gefolgt von einer Polychemotherapie (Procarbazin p.o., CCNU p.o., Vincristin i.v. [PCV]). Bei Patienten mit anaplastischen Oligodendrogliome (WHO-Grad III) verlängert post-operative Strahlentherapie gefolgt von einer PCV-Chemotherapie ebenfalls das Gesamtüberleben (5).

Im Rezidivfall sind für hirneigene Tumoren keine Standardtherapien etabliert (4, 5). Einzelfallentscheidungen sollten im Rahmen eines Tumorboards unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Diagnose, Vorbehandlung und Präferenz der Patienten getroffen werden. Die erneute chirurgische Resektion sollte bei diffus wachsenden Gliomen erwogen werden, wenn eine makroskopisch vollständige Entfernung ohne iatrogene neurologische Defizite wahrscheinlich ist (5, 18). Diese Tumoren sollten anschließend unabhängig vom Resektionsausmass einer Anschlussbehandlung unterzogen werden. Wenn die Strahlentherapie in der Erstlinientherapie nicht zum Einsatz kam, oder das Rezidiv ausserhalb des Bestrahlungsfeldes liegt, ist diese im Rezidivfall diffuser Gliome meist die erste Wahl. In der überwiegenden Anzahl von Patienten mit diffusen Gliomen besteht diese Option jedoch nicht, sodass primär systemische Therapien zum Einsatz kommen. Das am häufigsten im Rezidiv anaplastischer Astrozytome und Glioblastome eingesetzte Chemotherapeutikum ist CCNU, dessen Wirksamkeit jedoch insgesamt beschränkt ist (5). Bevacizumab, ein gegen den vaskulären Wachstumsfaktor VEGF gerichteter anti-angiogener Antikörper, ist in der Schweiz und einigen anderen Ländern zur Behandlung des Glioblastoms im Rezidivfall zugelassen. Bevacizumab hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben von Glioblastompatienten, verlängert bei erhaltener Lebensqualität jedoch das progressions-freie Überleben und kann helfen die Steroideinnahme zu reduzieren (19-22). Bei Patienten mit erstem Rezidiv eines diffusen oder anaplastischen Astrozytoms (WHO-Grad II und III) hatte Bevacizumab hingegen keinen Einfluss auf progressions-freies Überleben oder Lebensqualität (23). Angesichts der insgesamt limitierten Optionen im Rezidivfall höhergradiger diffuser Gliome sollte eine Teilnahme an klinischen Studien für diese Patienten immer geprüft werden.

Neue Therapieansätze

Neue Vertreter etablierter Stoffklassen, die derzeit zur Therapie hirneigener Tumoren getestet werden, umfassen unter anderem Regorafenib, einen Multi-Kinase-Inhibitor

der bereits erste klinische Aktivität zur Rezidivbehandlung von Patienten mit Glioblastom zeigte (24). Zudem wird der ZNS-gängige Proteasominhibitor Marizomib derzeit in einer Phase-III Studie in der Erstlinientherapie des Glioblastoms getestet (NCT03345095).

Mit Depatux-M (vormals ABT-414) und D2C7-IT befinden sich in der klinischen Testung für Patienten mit rezidivierendem Glioblastom derzeit zwei Vertreter einer neuen Klasse von Krebsmedikamenten (Antikörper-Wirkstoff-Konjugate). Das Prinzip dieser Substanzen beruht auf der Konjugation eines Zytostatikums an einen Antikörper, der wiederum gegen einen vorrangig auf Krebszellen vorhandenen Rezeptor gerichtet ist. Nach Bindung des Antikörpers an seinen Zielrezeptor wird das Zytostatikum gemeinsam mit dem konjugierten Antikörper und dem gebundenen Rezeptor in die Zellen aufgenommen um dort seine zytotoxische Wirkung spezifisch und nebenwirkungsarm zu entfalten. In einer Interimsanalyse der Phase II-Studie Intellance 2 fand sich bei Patienten mit erstem Glioblastomrezidiv mit Zugewinn des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors EGFR ein Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens mit dem gegen EGFR gerichteten Deptux-M, wenn auch bei ca. 20% der Patienten eine dosislimitierende reversible Augentoxizität auftrat (25). Weitere neuartige Therapieansätze umfassen vorwiegend Immuntherapien. Die ersten erfolgreich zur Behandlung anderer Krebsarten wie Melanom oder Bronchialkarzinom eingesetzten Immuntherapeutika sind als Immun-Checkpoint-Inhibitoren bezeichnete monoklonale Antikörper. Diese neutralisieren immunsuppressive Signalwege, um vorbestehende Immunantworten gegen Tumorzellen zu verstärken. Der gegen „programmed cell death-1“ (PD-1) gerichtete Antikörper Nivolumab verlängerte gegenüber Bevacizumab jedoch nicht das Gesamtüberleben von Patienten mit erstem Rezidiv eines Glioblastoms (26). Andere Strategien Immunantworten gegen Krebszellen zu induzieren umfassen die Vakzinierung mit tumor-assoziierten Antigenen, die vorrangig, jedoch nicht ausschließlich, in Krebszellen vorkommen, und mit tumor-spezifischen Antigenen, die durch protein-verändernde Punktmutationen oder Leserasterverschiebungen ausschließlich in Krebszellen vorkommen (27). In einer Phase III-Studie in Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom hatte die auf einem tumorspezifischen Antigen beruhende Peptidvakzine Rindopepimut jedoch keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (28). Onkolytische Viren stellen eine weitere Klasse von Krebstherapeutika dar, die eingesetzt werden, um Tumorzellen zu töten oder eine gegen Tumorzellen gerichtete Immunantwort auszulösen. Eine Vielzahl verschiedener Viren wie Adeno- oder Herpes-Simplex-Viren können genetisch so modifiziert werden, dass sie vorrangig oder ausschliesslich in Tumorzellen

replizieren und gleichzeitig die Produktion immunstimulierender Botenstoffe durch die infizierten Krebszellen induzieren (29). Grössere Wirksamkeitsstudien mit onkolytischen Viren sind bei Patienten mit hirneigenen Tumoren bislang ausstehend, aus einer Vielzahl von Phase I-Studien mit onkolytischen Viren wurde jedoch die Sicherheit und Stimulation von Immunantworten in Gliomen berichtet (30). Eine weitere Klasse von immuntherapeutischen Krebsmedikamenten, die T-Zellen mit chimären Antigenrezeptoren (CAR T-Zellen), beruht auf dem Prinzip der Oberflächenerkennung von Tumorzellen durch Antikörperfragmente, die mit dem intrazellulären Anteil des T-Zell-Rezeptors gekoppelt werden. Beim Glioblastom sind anti-Tumor-Antworten durch CAR T-Zellen bislang auf Einzelfallberichte beschränkt (30).

Referenzen

1. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol.* 2018;20(suppl_4):iv1-iv86.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
3. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol.* 2005;23(2):276-92.
4. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):e383-91.
5. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):e315-e29.

6. Bailey P, Cushing H. A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. *Journal of the American Medical Association*. 1926;87(4):268-.
7. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol*. 2017;19(suppl_5):v1-v88.
8. Reifenberger G, Wirsching HG, Knobbe-Thomsen CB, Weller M. Advances in the molecular genetics of gliomas - implications for classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(7):434-52.
9. Gramatzki D, Dehler S, Rushing EJ, Zaugg K, Hofer S, Yonekawa Y, et al. Glioblastoma in the Canton of Zurich, Switzerland revisited: 2005 to 2009. *Cancer*. 2016;122(14):2206-15.
10. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018;555:469.
11. Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathologica*. 2014;128(4):551-9.
12. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9861):125-32.
13. Lee EQ, Ruland S, LeBoeuf NR, Wen PY, Santagata S. Successful Treatment of a Progressive BRAF V600E–Mutated Anaplastic Pleomorphic Xanthoastrocytoma With Vemurafenib Monotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(10):e87-e9.
14. Weller M, Roth P, Sahm F, Burghardt I, Schuknecht B, Rushing EJ, et al. Durable Control of Metastatic AKT1-Mutant WHO Grade 1 Meningothelial Meningioma by the AKT Inhibitor, AZD5363. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(3):djw320-djw.

15. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Steinbach J. Phase III trial of CCNU/Temozolomide (TMZ) combination therapy vs. standard TMZ therapy for newly diagnosed MGMT-methylated glioblastoma patients: The CeTeg/NOA-09 trial. *Neuro Oncol.* 2017;19(suppl_6):vi13-vi4.
16. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(23):2306-16.
17. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet.* 2017;390(10103):1645-53.
18. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, Senft C, Hau P, Sabel MC, et al. Complete resection of contrast-enhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma—results from the DIRECTOR trial. *Neuro-Oncology.* 2015;18(4):549-56.
19. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *The New England journal of medicine.* 2014;370(8):709-22.
20. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *The New England journal of medicine.* 2014;370(8):699-708.
21. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *The New England journal of medicine.* 2017;377(20):1954-63.
22. Wirsching HG, Tabatabai G, Roelcke U, Hottinger AF, Jörger F, Schmid A, et al. Bevacizumab plus hypofractionated radiotherapy versus radiotherapy alone in elderly patients with glioblastoma: the randomized, open-label, phase II ARTE trial. *Annals of Oncology.* 2018;29(6):1423-30.
23. van den Bent MJ, Klein M, Smits M, Reijneveld JC, French PJ, Clement P, et al. Bevacizumab and temozolomide in patients with first recurrence of WHO grade II

and III glioma, without 1p/19q co-deletion (TAVAREC): a randomised controlled phase 2 EORTC trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(9):1170-9.

24. G. Lombardi, G.L. De Salvo, A.A. Brandes, M. Eoli, R. Rudà, M. Faedi, et al. REGOMA: a randomized, multicenter, controlled open-label phase II clinical trial evaluating regorafenib activity in relapsed glioblastoma patients. *Ann Oncol*. 2017;28((suppl_5)):v605-v49.

25. Bent MJVD, French P, Eoli M, Sepúlveda JM, Walenkamp AME, Frenel J-S, et al. Updated results of the INTELLANCE 2/EORTC trial 1410 randomized phase II study on Depatux –M alone, Depatux-M in combination with temozolomide (TMZ) and either TMZ or lomustine (LOM) in recurrent EGFR amplified glioblastoma (NCT02343406). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):2023-.

26. Reardon DA, Omuro A, Brandes AA, Rieger J, Wick A, Sepulveda J, et al. Randomized phase 3 study evaluating the efficacy and safety of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: CheckMate 143. *Neuro Oncol*. 2017;19(suppl_3):iii21-iii.

27. Weller M, Roth P, Preusser M, Wick W, Reardon DA, Platten M, et al. Vaccine-based immunotherapeutic approaches to gliomas and beyond. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(6):363-74.

28. Weller M, Butowski N, Tran DD, Recht LD, Lim M, Hirte H, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1373-85.

29. Lawler SE, Speranza M, Cho C, Chiocca E. Oncolytic viruses in cancer treatment: A review. *JAMA Oncology*. 2017;3(6):841-9.

30. Lim M, Xia Y, Bettgowda C, Weller M. Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018;15(7):422-42.

Abbildungslegenden

Abbildung 1. Glioblastom (Magnetresonanztomographie). Die T1-gewichteten, kontrastmittelverstärkten Sequenzen zeigen die randständige, girlandenförmige Kontrastmittelaufnahme (links). Auf den T2-gewichteten FLAIR-Sequenzen ist hyperintens das ausgedehnte perifokale Ödem zu erkennen (rechts).

Abbildung 2. Meningeom (Magnetresonanztomographie). Die T1-gewichteten, kontrastmittelverstärkten Sequenzen zeigen eine homogene Kontrastmittelaufnahme des scharf begrenzten, der Dura mater aufsitzenden Tumors.

Abbildung 3. Klassifikation und Therapie diffuser Gliome. Durch gestrichelte Linien oder in Klammern sind Alternativen zur etablierten Standardtherapie aufgeführt. Diese beruhen auf explorativen oder noch nicht endgültigen Studiendaten. Abkürzungen: WHO, Weltgesundheitsorganisation („World Health Organization“); RT, Strahlentherapie („radiotherapy“); TMZ, Temozolomid; PCV, Procarbazin, CCNU, Vincristin; MGMT, O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase; unmet, unmethyliert.





